

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Linfoma não-Hodgkin e Hepatite C:

A propósito de um caso clínico

Catarina Pereira Moita

Outubro'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Linfoma não-Hodgkin e Hepatite C:

A propósito de um caso clínico

Catarina Pereira Moita

Orientado por:

Profª Doutora Fátima Serejo

Outubro'2019

Resumo

O vírus da hepatite C (VHC) constitui um importante fator predisponente no desenvolvimento tumoral. Evidência recente aponta para uma potencial relação causal com o linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B, principalmente em áreas de maior prevalência do VHC. Neste contexto, apresenta-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, 61 anos de idade, etnia caucasiana, com antecedentes pessoais de hábitos toxifílicos, alcoólicos e tabágicos, com o diagnóstico de hepatite C crónica e linfoma esplénico da zona marginal, na sequência do qual é submetido a esplenectomia e a regime de quimioterapia e radioterapia adjuvantes, tendo alcançado resposta hematológica completa. O doente é reencaminhado para consulta de gastroenterologia do Hospital Santa Maria, para tratamento da hepatite C crónica e, neste sentido, administra-se o regime combinado de interferão- α peguillado (pegIFN- α) e ribavirina, suspenso ao terceiro mês de tratamento por ausência de negatificação vírica conquanto posteriormente, com recurso a terapêutica combinada de sofosbuvir e ledipasvir, alcança-se a resposta virológica completa. Previamente ao início do segundo regime terapêutico, o doente é diagnosticado com adenocarcinoma pulmonar, de classificação T3N0M0, sendo submetido a regime de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes e ressecção, em bloco, do lobo superior do pulmão direito e segmentos posteriores dos quatro primeiros arcos costais, permitindo a remissão oncológica. Neste contexto e, agora em remissão virológica, posterior recidiva com metastização cerebral, obriga a nova intervenção cirúrgica, com remoção macroscópica da lesão maligna e radioterapia adjuvante, mantendo-se clinicamente e analiticamente estável até à atualidade. Ainda pouco se conhece sobre a melhor abordagem terapêutica de doentes oncológicos com concomitante infeção vírica crónica, ainda que a infeção pelo VHC não deva constituir contraindicação ou protelar o início do tratamento oncológico urgente. Perante este caso clínico, procura-se aprofundar a possível associação entre ambas as patologias e perceber o paradigma terapêutico atual disponível para estes doentes.

Palavras-chave: Vírus da hepatite C; Linfoma não-Hodgkin de células B; Linfoma esplénico da zona marginal; Células B; Tumor sólido

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Abstract

The hepatitis C virus (HCV) is an important risk factor in tumoral development. In recent studies, a potential causal relationship has been established between the virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL), predominantly in areas of high HCV prevalence. Accordingly, I hereby present the case of a 61-year-old man, with a background of drug and alcohol abuse and smoking habits, with chronic HCV infection and B-NHL, namely, splenic marginal zone lymphoma for which the patient was treated with splenectomy and adjuvant chemotherapy and radiotherapy, having achieved a sustained hematologic response. In respect to the HCV infection, the first treatment regimen of pegylated interferon- α and ribavirin was unsuccessful, having been suspended after three months of treatment with no decrease of the viral load. However, a sustained virologic response was finally attained after receiving dual therapy with direct-acting antivirals, sofosbuvir and ledipasvir. Notwithstanding, before the start of the second treatment regimen, the patient was admitted with the diagnosis of pulmonary adenocarcinoma, classified as T3N0M0, submitted to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy and block resection of the pulmonary lobe and the posterior segments of the first four costal arches, allowing malignant remission. Thereafter, now cured of chronic viral infection, posterior cerebral metastization, required the patient to undergo surgical intervention, with macroscopic resection of the malignant mass and adjuvant radiotherapy. The patient remains clinically and analytically stable up to the present time. Today, evidence is scarce, and efforts are being made in order to understand what the best therapeutic approach is to oncologic patients with the simultaneous diagnosis of chronic hepatitis C and B-NHL, although HCV infection shouldn't delay or contraindicate providing early urgent cancer treatment when necessary. In view of the clinical case, I seek to understand the potential correlation between HCV infection and B-NHL and perceive the current therapeutic tools available to these patients.

Key words: Hepatitis C virus; B-cell non-Hodgkin lymphoma; Splenic marginal zone lymphoma; B cell; Solid Tumor

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Introdução	6
Caso Clínico	7
Discussão	
1. Associação causal entre a infeção por hepatite C e o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin de células B.....	12
2. Correlação terapêutica entre o tratamento da infeção por hepatite C e a regressão do linfoma não-Hodgkin de células B	14
3. Segunda doença maligna primária em doentes com hepatite C crónica e linfoma não-Hodgkin de células B	21
Conclusão	23
Agradecimentos	23
Bibliografia	24

Introdução

Atualmente, 3% da população mundial está infetada pelo VHC, o qual frequentemente condiciona a progressão indolente para um quadro inflamatório crónico,⁽¹⁻³⁾ que pode culminar no desenvolvimento de fibrose e cirrose hepática.⁽⁴⁻⁶⁾

O VHC tem um reconhecido papel oncogénico⁽³⁾ sobretudo pela associação com o desenvolvimento de carcinoma primitivo do fígado (carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma intrahepático).^(1-3,6) Por sua vez, também a infeção vírica crónica é uma comorbilidade que se pode repercutir num incremento da morbilidade e mortalidade em doentes oncológicos ou mesmo interferir no tratamento e prognóstico de neoplasias malignas.⁽³⁾

Mais recentemente, evidência epidemiológica e observações clínicas sugerem que o VHC além de uma clara ação hepatotrópica comprovada, detém igualmente um efeito potencialmente linfotrópico, apoiando a existência de uma relação de causa-efeito, que possa estar na base do desenvolvimento de LNH de células B, em doentes infetados com o VHC.^(1,7,8)

No presente, já é possível alcançar a cura da infeção pelo VHC graças a regimes terapêuticos de antivíricos de ação direta de segunda geração, os quais constituem o *gold standart* no tratamento da hepatite C crónica, garantindo uma elevada taxa de sucesso terapêutico.⁽⁹⁻¹²⁾ Efetivamente, o principal argumento a favor da existência de uma correlação entre o VHC e o LNH prende-se com a resposta clínica observada após o tratamento antivírico dirigido, de tal forma que a erradicação vírica beneficia a remissão do quadro oncológico, demonstrando uma resposta hematológica sustentada conquanto o aumento da carga vírica, se tende a acompanhar de recidiva maligna.^(1,13-15)

Assim sendo, apresenta-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, 61 anos de idade, com diagnóstico de hepatite C crónica, linfoma esplénico da zona marginal e adenocarcinoma pulmonar com posterior metastização cerebral.

Caso Clínico

Doente B.M.B., sexo masculino, 61 anos, etnia caucasiana, camionista de longo curso; natural de Paris, residente em Portugal desde 1980.

Apresenta antecedentes pessoais relevantes de hábitos toxifílicos (fumados e injetáveis, entre 1973 e 1990), hábitos alcoólicos (cessação em 1990, não conseguindo apontar data de início) e hábitos tabágicos (65 UMA). A destacar como antecedentes familiares, um irmão com diagnóstico de mieloma múltiplo.

O doente mantém-se aparentemente assintomático até 2010, altura em que é diagnosticado com infeção crónica pelo VHC e LNH esplénico de zona marginal, tendo iniciado acompanhamento em consulta de Infeciologia e Hemato-Oncologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Em janeiro de 2012, no contexto de mudança de residência, o doente é reencaminhado para primeira consulta de Gastreenterologia no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (nomeadamente, no Hospital Santa Maria). Desde o respetivo diagnóstico, 2 anos antes, o doente refere astenia mantida, sem outras queixas sintomáticas.

A abordagem inicial no Hospital Santa Maria comprova a infeção ativa pelo VHC, com genótipo 4 a,c,d, com IL28B C/T e carga vírica de 289 500 UI/mL. O exame objetivo não revela alterações. No entanto, os exames de imagem, sob a forma de ecografia e TC abdominal, demonstram hepatomegália ligeira e esplenomegália (com dimensões esplénicas de 19x20 mm). Por sua vez, a elastografia hepática evidencia quadro estabelecido de fibrose hepática, na ordem de 10,1 kPa.

Neste sentido, a 2 de fevereiro de 2012, o doente inicia terapêutica antivírica com esquema combinado de pegIFN- α 100 ug/semana e ribavirina 1000mg/dia, o qual é suspenso ao terceiro mês, sem sucesso terapêutico, por manutenção de infeção ativa e carga vírica elevada, com valor de RNA (após 3 meses de terapêutica) de 295 400 UI/mL (figura 4).

Por seu turno, do ponto vista hematológico, em setembro de 2012, o doente recebe indicação para realização de esplenectomia e regime de quimioterapia e radioterapia adjuvantes, com término em 2013, os quais decorreram sem intercorrências, permitindo alcançar a remissão do quadro maligno com resposta hematológica completa.

O doente mantém-se em vigilância apertada durante os 3 anos subsequentes, permanecendo estável do ponto de vista hematológico e virológico, ainda que apresentando carga vírica elevada (tabela 1) e quadro estabelecido de cirrose hepática (elastografia hepática de 12,7 kPa, obtida em março de 2014).

No decurso da vigilância clínica, em 2015, o doente inicia um quadro de dor ao nível da espádua direita, intensidade 9/10, de acordo com escala analítica da dor, sem limitação funcional do membro superior direito. Neste contexto, por meio de TC torácica e PET, é diagnosticado com adenocarcinoma do pulmão direito (Tumor de Pancoast), com invasão da parede torácica, cuja classificação T3N0M0.

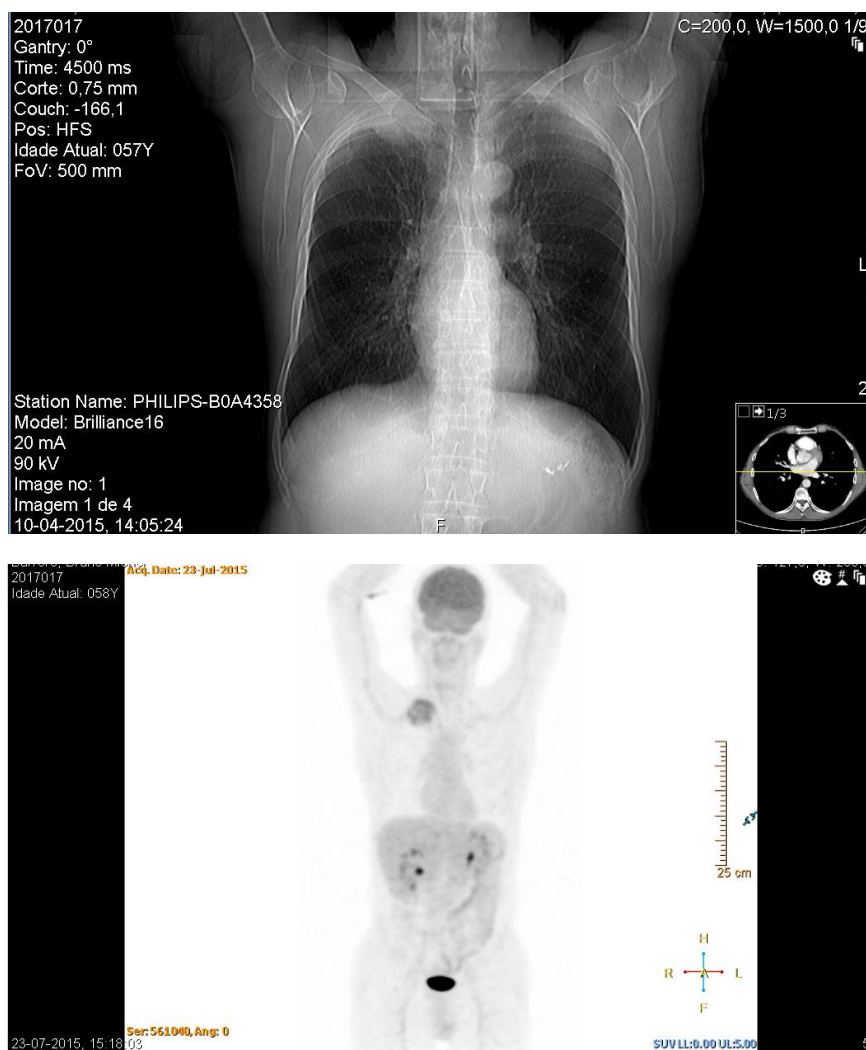


Figura 1 e 2. TC torácica, realizada a 10/04/2015 e PET, realizada a 23/07/2015, com administração endovenosa de contraste iodado, os quais revelam, a existência “no vértice pulmonar direito, de lesão neoplásica sólida de novo, com cerca de 6x5cm de maiores eixos, que invade a pleura e condiciona destruição da vertente posterior do 2.º arco costal direito. No hilo direito refere-se um gânglio com cerca de 7x10mm de maiores eixos”.

O doente inicia acompanhamento em consulta de Oncologia Pneumológica no Hospital Pulido Valente, sendo submetido a regime de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes com boa resposta clínica e redução tumoral, possibilitando a realização de cirurgia eletiva a 28 de outubro de 2015, com resseção, em bloco, do lobo superior do pulmão direito com os segmentos posteriores dos quatro primeiros arcos costais e esvaziamento ganglionar mediastínico completo. Tal propicia a remissão do quadro neoplásico e a estabilização clínica do doente, o qual retoma monitorização médica regular.

Neste contexto, em fevereiro de 2016, após avaliação multidisciplinar, introduz-se o esquema combinado de antivíricos de ação direta, sofosbuvir e ledipasvir, dirigido ao tratamento da infeção crónica do VHC. Este regime terapêutico demonstra-se eficaz, tendo-se alcançado, em 12 semanas de tratamento, resposta virológica completa e negatificação da carga vírica (tabela 1).

Por sua vez, em abril de 2016, o doente inicia quadro de novo caracterizado por desorientação temporoespacial, alterações de memória, insónias, ptose ocular esquerda, redução da força muscular no hemicorpo esquerdo, desequilíbrio da marcha e incontinência de esfíncteres, sendo diagnosticado, com recurso a TC e RMN crânio-encefálica, com metástase cerebral do adenocarcinoma pulmonar.

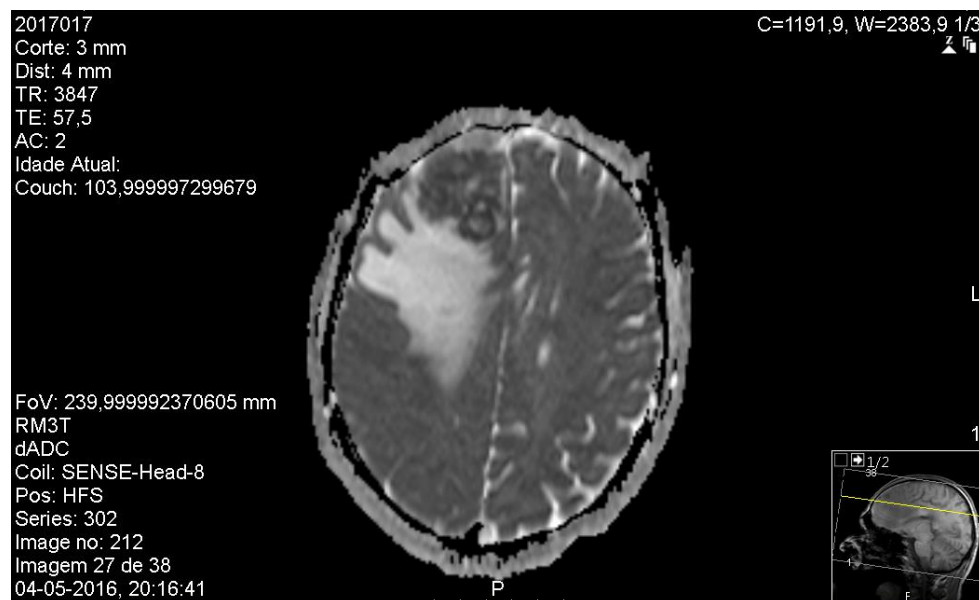


Figura 3. RMN crânio-encefálica realizada a 04/05/2016, com administração endovenosa de contraste iodado, a qual revela, “lesão expansiva cortico-subcortical frontal direita, com cerca de 39 mm de maiores eixos axiais, realce T1 GD em anel e centro quístico-necrótico. É rodeada por volumoso halo de edema vasogénico fronto-parietal e núcleo-capsular anterior, assim como

ao lobo frontal contralateral via corpo caloso, condicionando apagamento sulcal loco-regional, moldagem do sistema ventricular, desvio medial do úncus e apagamento das cisternas perimesencefálicas à direita, assim como desvio das estruturas medianas para a esquerda de cerca de 17,5mm, sinais de herniação subfalcial esquerda do cíngulo anterior direito. Sem sinais de hidrocefalia. Sem conflitos de espaço ao nível do buraco occipital.”

O doente tem indicação cirúrgica, sendo submetido a craniotomia frontal direita com remoção macroscópica total da lesão ocupante de espaço bem como esquema de radioterapia adjuvante, o que anuiu bons resultados, mantendo-se em remissão maligna.

Atualmente, o doente permanece clínica e analiticamente estável com carga vírica negativa e resposta hematológica completa sustentada (tabela 1). Nas consultas de seguimento médico, ao primeiro, segundo e terceiro anos de *follow up*, a avaliação com ecografia abdominal não revela alterações enquanto a prova de elastografia hepática exhibe ainda quadro de fibrose, tendo à data da última consulta (março de 2019), demonstrado valores de 7,6 kPa.

Mantém acompanhamento regular em consulta de Gastrenterologia, Oncologia Pneumológica e Neurologia no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e consulta de Hemato-Oncologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Tabela 1. Evolução dos valores séricos de acordo com a terapêutica para a hepatite C

	<u>Pré- -tratamento</u>	<u>Tratamento</u> Semana 2	<u>Tratamento</u> Semana 12	<u>Follow up</u> 4º mês	<u>Follow up</u> 8º mês	<u>Follow up</u> 17º mês	<u>Follow up</u> 22º mês
	14/04/2015	25/02/2016	09/05/2016	13/09/2016	10/01/2017	09/10/2017	27/03/2018
RNA VHC (UI/mL)	303 800	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Hemoglobina (g/dL)	15.0	14.8	13.6	14.8	14.0	15.1	15.1
Leucócitos (x10⁹/L)	11.170	12.280	11.720	10.760	8.740	9.820	13.600
Neutrófilos (x10⁹/L)	4.950	6.910	11.720	6.910	5.260	5.740	8.210
Plaquetas (x10⁹/L)	395	401	512	286	298	352	352
INR	1.02	0.98	1.06	1.12	1.04	-----	0.98
AST (U/L)	64	20	23	14	14	14	19
ALT (U/L)	72	16	17	12	9	14	14
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.24	0.42	0.49	0.64	0.33	0.28	0.31
Fosfatase Alcalina (U/L)	144	128	106	69	78	75	93
GGT (mU/mL)	458	169	31	27	36	54	52
Albumina (g/dL)	4.4	4.5	4.4	4.2	4.6	4.9	5.0
α-fetoproteína (ng/dL)	8.8	4.7	3.3	2.2	-----	-----	2.6

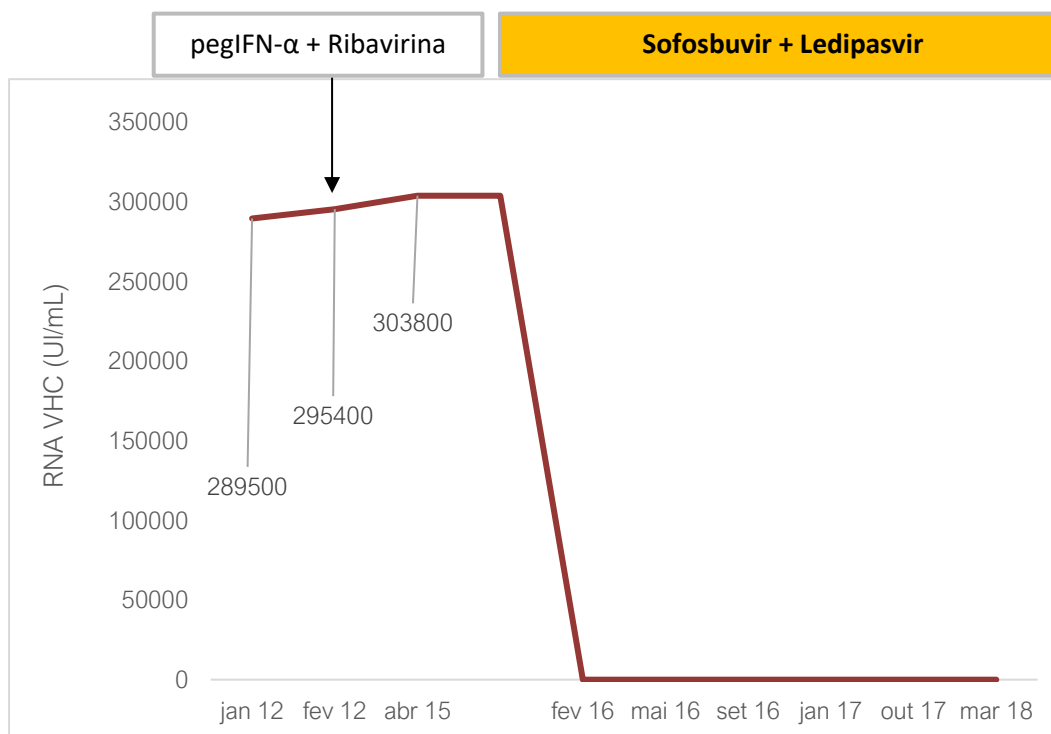


Figura 4. Evolução da carga vírica de acordo com a terapêutica para a hepatite C

Discussão

Associação causal entre a infecção por hepatite C e o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin de células B

O VHC é um vírus carcinogénico,^(3,16) detendo um hepatotropismo comprovado, de tal forma que os hepatócitos constituem os principais locais de replicação e malignização vírica.^(4,8) No presente, estudos e observações clínicas levantam a hipótese de uma potencial ação linfotrópica deste agente vírico, expondo maior correlação epidemiológica com o LNH de células B.^(3,7,8,11,15,17,18)

Efetivamente, 13-17% dos doentes com LNH de células B, detém infecção pelo VHC⁽⁸⁾, observando-se uma maior prevalência de infecção vírica crónica em doentes com diagnóstico de LNH de células B quando comparado com a população geral.^(8,12) Por outro lado, verifica-se que doentes com infecção ativa por VHC apresentam um risco aumentado (risco 2,5x superior) de virem a desenvolver esta neoplasia maligna face à população geral.^(7,11,15-17,19)

Em paralelo, apura-se variabilidade geográfica simultânea,^(7,14,15,17) de modo que em países com alta prevalência de VHC (Egipto – 15%, Paquistão – 4,7%, Japão, Taiwan, Sul da Europa),^(3,6) se verifica um risco relativo de infecção superior e uma maior incidência de neoplasias malignas associadas ao VHC, incluindo o LNH de células B^(7,17) enquanto paralelamente, países com reduzida prevalência do VHC exibem menor incidência oncogénica.^(1,3,6,7,11) Na Europa, esta discrepância epidemiológica é ainda mais evidente, refletindo a alta prevalência de hepatite C nos países do Mediterrâneo face à baixa prevalência no norte da Europa⁽¹⁾ (20% de LNH atribuíveis a VHC em Itália vs. 0% no Reino Unido e Península Escandinava).^(11,18) A disparidade dos resultados encontrados pode ser atribuída além da prevalência da infecção por VHC, a diferenças na população infetada, ao genótipo do VHC, tipo de linfoma considerado ou existência de potenciais fatores genéticos e/ou ambientais, ainda não conhecidos.^(15,18)

Atualmente, existem 3 teorias que procuram explicar a base fisiopatológica do processo de malignização.^(1,7,11,15,20) A teoria mais consensual sustém que a ação patogénica do VHC se prende com a capacidade de o vírus persistir cronicamente através da estimulação externa contínua dos recetores linfocíticos pelos antígenos virais, induzindo uma proliferação linfóide sustentada e consequentemente, um risco aumentado de possível

malignização.^(1,15,16,21) A favor desta teoria está comprovado que a proteína E2 do invólucro do VHC possui capacidade de ligação ao recetor CD81, expresso pelos hepatócitos^(11,16) e à superfície de linfócitos B, T e NK.^(1,11,13,14) Este recetor encontra-se funcionalmente mais ativo na hepatite C crónica e correlaciona-se positivamente com a carga vírica, traduzindo-se na diminuição do limiar de ativação das células B e na sua indução proliferativa.^(1,7,11,13,15)

Como tal, a estimulação crónica do sistema imune pelo VHC, com seleção e consequente proliferação monoclonal^(3,6,13,17,18) indicia a existência de um processo *multistep* de transformação maligna hematológica.^(13-15,18)

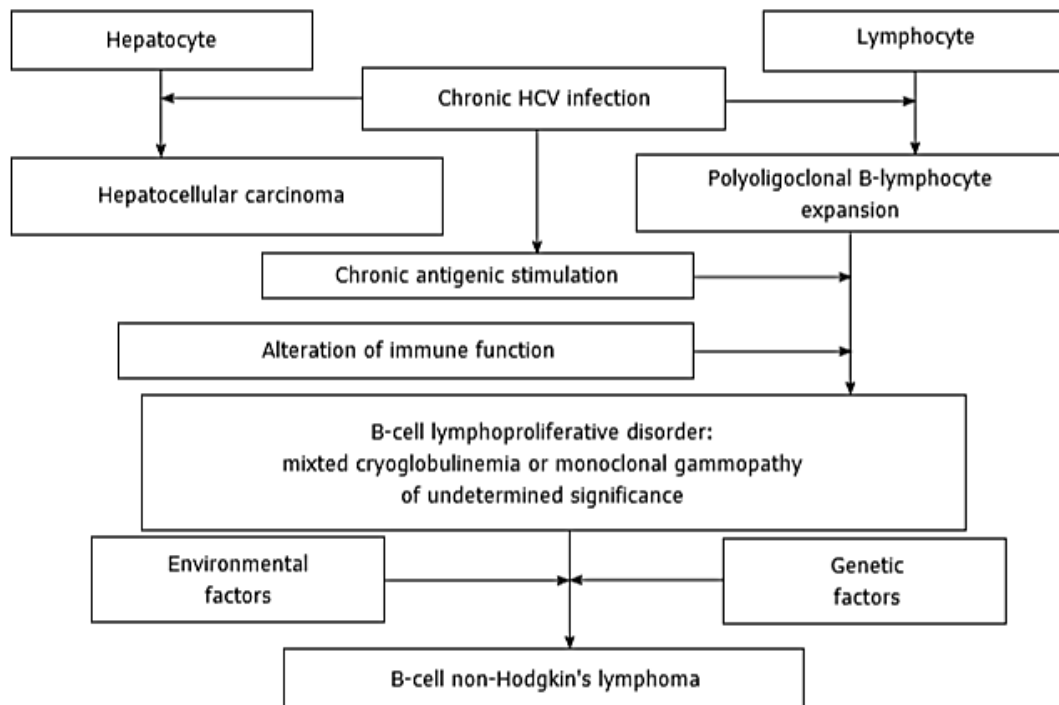


Figura 5. Mecanismo principal de indução de distúrbios linfoproliferativos pelo VHC.⁽¹⁷⁾

Os principais subtipos de LNH de células B identificados com infeção concomitante pelo VHC são o linfoma linfoplasmocítico,^(1,6) linfoma difuso de grandes células B e linfoma da zona marginal (que inclui o linfoma esplénico de zona marginal).^(1,9,15,17,22) O linfoma da zona marginal corresponde a 12% dos LNH de células B⁽⁸⁾ e constitui o subtipo mais frequentemente associado à infeção pelo VHC.^(8,11,13,17,22)

Particularizando o linfoma esplénico da zona marginal, trata-se de um linfoma de células B de baixo grau, de reduzida prevalência (<2% dos LNH de células B), com idade média de aparecimento entre os 50-59 anos.^(8,23) Tem origem na região da polpa branca do baço, com crescimento em direção à polpa vermelha.⁽¹⁷⁾ Em 95% dos casos, verifica-se disseminação das células oncogénicas com infiltração do sangue periférico e tecido medular ósseo.⁽²⁴⁾

Dado que as células B da zona marginal do tecido linfóide constituem uma das primeiras linhas de defesa, participando na resposta imunitária inicial, detém um baixo limiar de ativação, o que pode facilitar uma possível transformação neoplásica.⁽¹³⁾ Ainda assim, a evolução clínica é indolente e progressiva,^(8,25) apresentando uma taxa de sobrevida superior a 10 anos.⁽²⁶⁾

Face a esta correlação, nos casos de linfoma da zona marginal impõe-se a medição serológica para o VHC e, em casos confirmados, também a deteção de crioglobulinas séricas em circulação.⁽²⁴⁾

Correlação terapêutica entre o tratamento da infeção por hepatite C e a regressão do linfoma não-Hodgkin de células B

O tratamento da hepatite C crónica tem como objetivo primordial atualmente, a cura da infeção, através de uma resposta virológica completa sustentada definida pela negatificação do RNA do VHC às 12 e 24 semanas de *follow up* pós-tratamento.⁽¹⁰⁾ Constituindo o VHC um fator predisponente na etiopatogenia do LNH de células B, a erradicação vírica poderá levar à cura da doença linfoproliferativa, ao cessar a estimulação vírica do sistema imunitário.⁽¹⁸⁾ No mesmo sentido, apesar de infeção pelo VHC provocar um incremento do risco de morbilidade e mortalidade em doentes oncológicos, não deve ser considerada uma contraindicação à realização de quimioterapia dirigida ao linfoma nem justificar atrasos no início de terapêutica oncológica urgente.^(3,16,27)

Por esta lógica, é possível estabelecer um processo oncogénico *multistep* de transformação maligna, segundo o qual, inicialmente, se constitui uma proliferação celular indolente e altamente dependente da presença de fatores predisponentes, como seja os antígenos virais.⁽¹³⁾ Nesta fase, desenvolvem-se LNH de baixo grau, que podem

ser totalmente revertidos com recurso a terapêutica antivírica.^(8,19) Com a progressão da doença, a instabilidade genética intrínseca da linhagem linfocitária promove a ocorrência de eventos mutacionais adicionais, estabelecendo-se um estado proliferativo independente da estimulação antigénica,^(11,13) o que determina uma redução da resposta hematológica face à terapêutica antivírica dirigida,^(11,14) principalmente em linfomas malignos, de alto grau.⁽⁸⁾

De facto, o tratamento antivírico em doentes com LNH de células B indolente tem provado induzir regressão tumoral e recuperação sustentada dos parâmetros hematológicos, sem necessidade de administração de medidas citorredutivas.^(3,7,8,10,14,17,18) Estudos recentes confirmam que a terapêutica antivírica conduz a uma taxa de resposta global entre 60-75% em linfomas de baixo grau associados a infeção ativa por VHC⁽¹⁵⁾ enquanto em linfomas agressivos, de alto grau, a imunoquimioterapia detém um papel essencial.^(8,17)

Em *Hermine et al.*, foram estudados 9 doentes com diagnóstico de hepatite C crónica e linfoma esplénico de zona marginal, dos quais, 7 atingiram remissão oncogénica com a erradicação vírica sob monoterapia com pegIFN- α e os restantes 2 com tratamento sequencial de pegIFN- α e ribavirina. Contrariamente, a respetiva terapêutica antivírica não surtiu resposta hematológica, em doentes sem infeção por VHC, podendo-se excluir uma eventual ação antiproliferativa do IFN nos resultados observados.^(14–16,18)

Paralelamente, investigações nas quais se alcançou resposta hematológica sustentada após erradicação vírica através da associação de pegIFN- α e ribavirina, demonstram que novas subidas da carga vírica se acompanham de recidiva maligna, em cerca de 30% dos casos.⁽¹¹⁾

Tabela 2. Estudos relativos à utilização de terapêutica antivírica em doentes com diagnóstico de hepatite C crónica e LNH de células B.⁽⁸⁾

	Nº Pts*	Antiviral treatment	Diagnosis	Virologic response	NHL response
Hermine <i>et al.</i> , 2002 ³⁹	9	IFN α	SLVL	7	7 CR
Kelaidi <i>et al.</i> , 2004 ⁴¹	8	IFN α + RBV	SMZL (n=4), MZL/MALT (n=4)	5 SVR, 2 NSVR	5 CR
Tursi <i>et al.</i> , 2002 ⁴²	16	IFN α + RBV	MZL/MALT	11	16 CR
Saadoun <i>et al.</i> , 2005 ⁴³	18	IFN α IFN α + RBV	SLVL	14 CR, 4 NSVR	14 CR, 4 PR
Mazzaro <i>et al.</i> , 2009 ⁴⁴	18	IFN α + RBV PegIFN α + RBV	SLVL (n=1), FL (n=1), LPL (n=16)	3 SVR, 4 NR, 1 NSVR 6 SVR, 2 NR, 2 NSVR	3 CR, 2 PR 6 CR, 2 PR
Pellicelli <i>et al.</i> , 2011 ⁴⁵	9	PegIFN α + RBV	SMZL (n=3), MZL (n=4), FL (n=2)	7 SVR, 2 NSVR	5 CR, 2 PR
Vallisa <i>et al.</i> , 2005 ⁴⁰	13	PegIFN α + RBV	SMZL (n=4), MZL/MALT (n=4), FL (n=1), LPL (n=4)	7 SVR, 1 NSVR	7 CR, 2 PR
Arcaini <i>et al.</i> , 2014 ⁵	100	IFN α + RBV PegIFN α + RBV	SMZL (n=36), MZL/MALT (n=29), FL (n=12), LPL (n=10)	80 SVR	44 CR, 33 PR
Michot, JM <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁷	116	IFN α + RBV PegIFN α + RBV	MZL (n=45) (AVT only first line N=14)	11 SVR, 3 NSVR	8 CR, 3 PR

MALT, mucosa associated lymphoid tissue; MZL, marginal zone lymphoma; SMZL, splenic marginal zone lymphoma; AVT, antiviral therapy; IFN, interferon; CR, complete response; PR, partial response; SVR, sustained virologic response; NSVR, nonsustained virologic response; n.a, not available.

Por seu turno, *Michot et al* estudou, entre 2006 e 2012, 116 doentes com diagnóstico de hepatite C crónica e LNH de células B, predominantemente com os subtipos de linfoma da zona marginal (39%) e linfoma difuso de grandes células B (39%). Neste estudo, 60% dos doentes receberam terapêutica antivírica (pegIFN- α e ribavirina) enquanto 40% foram submetidos unicamente a imunoquimioterapia. Os doentes sob terapêutica antivírica alcançaram resposta virológica completa sustentada na ordem dos 61%, com maior incidência em doentes com linfoma da zona marginal (61% vs. 53%, nos doentes com linfoma difuso de grandes células B).⁽¹⁹⁾

Em síntese, dos doentes com o diagnóstico de linfoma da zona marginal (39% da amostra), 14 foram medicados unicamente com agentes antivíricos, tendo 11 alcançado resposta hematológica sustentada concordante com a negativação da carga vírica; 14 doentes foram medicados com quimioterapia e agentes antivíricos, tendo 6 alcançado resposta hematológica completa e, 8 doentes foram medicados com esquema de rituximab e agentes antivíricos, tendo 3 doentes obtido remissão completa do linfoma. No que toca aos doentes com linfoma difuso de grandes células B, aliou-se a terapêutica antivírica a regime de imunoquimioterapia, tendo 80% alcançado resposta hematológica completa.⁽¹⁹⁾

Mais recentemente, *Alric, L. et al*, levou a cabo um estudo com doentes com hepatite C crónica e LNH de células B. A primeira fase do estudo abrangeu 61 doentes com hepatite C e LNH de células B e 94 doentes com hepatite C sem antecedentes de neoplasia hematológica (grupo de controlo), aos quais foi administrado pegIFN- α e ribavirina, com associação adicional de inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) aos doentes com genótipo vírico do tipo 1. 51% dos doentes foram submetidos a quimioterapia para o linfoma antes do regime antivírico, 31% recebeu primeiro o regime antivírico e subsequentemente, a quimioterapia e 18% dos doentes apenas recebeu regime antivírico sem recurso a quimioterapia, tendo-se concluído que a administração da terapêutica antivírica antes do esquema de quimioterapia não contribuiu para um melhor *outcome* terapêutico.⁽⁹⁾

Verificou-se que doentes submetidos ao esquema terapêutico antivírico apresentam uma taxa de resposta virológica sustentada na ordem dos 51%, superior ao grupo de controlo, onde rondou os 31% (figura 3). No entanto, numa análise mais pormenorizada, a taxa de resposta virológica mostrou-se semelhante entre doentes com genótipo vírico 1 e LNH de células B (24,2%) e o grupo de controlo (21,2%) enquanto em doentes com infeção por VHC de genótipo não-1 e LNH, a taxa de resposta virológica sustentada foi muito superior à do grupo de controlo (82,1% vs. 53,5%, respetivamente). As razões por detrás desta discrepância estão ainda por esclarecer.⁽⁹⁾

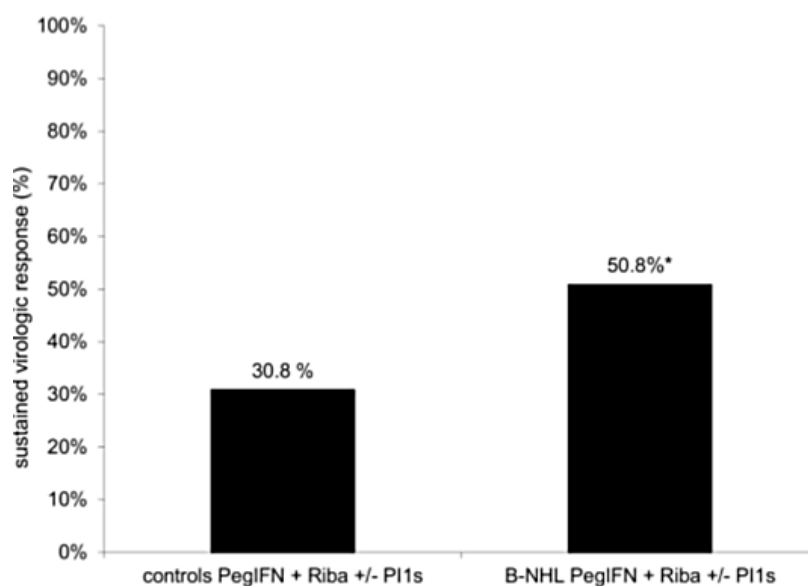


Figura 6. Resposta virológica sustentada à infeção de hepatite C, no grupo com LNH de células B e grupo de controlo.⁽⁹⁾

	HCV patients without Non-Hodgkin's lymphoma N= 94	HCV patients with Non-Hodgkin's lymphoma N= 61	P
HCV genotype 1	14/66 (21.2%)	8/33 (24.2%)	NS
HCV genotype 2	11/15 (73.3%)	14/15 (93.3%)	NS
HCV genotype 3	2/5 (40%)	3/5 (60%)	NS
HCV genotype 4	2/6 (33.3%)	4/6 (66.6%)	NS
Undetermined	0/2 (0%)	2/2 (100%)	NS
HCV genotype non-1	15/28 (53.5)	23/28 (82.1)	0.04

Figura 7. Resposta virológica sustentada à infecção de hepatite C, após aplicação do regime terapêutico.⁽⁹⁾

Da mesma forma, observou-se remissão do linfoma em 69% dos doentes com diagnóstico de hepatite C crônica e LNH de células B, dos quais 69% verificaram resposta hematológica positiva concordante com o alcançar de resposta virológica completa (figura 5). A taxa de progressão oncogénica do LNH de células B mostrou-se elevada, na ordem dos 89,4%, nos doentes que não atingiram negatização da carga vírica. Por sua vez, apenas 20% dos doentes que receberam regime antivírico prévio ao esquema de quimioterapia observaram remissão hematológica.⁽⁹⁾

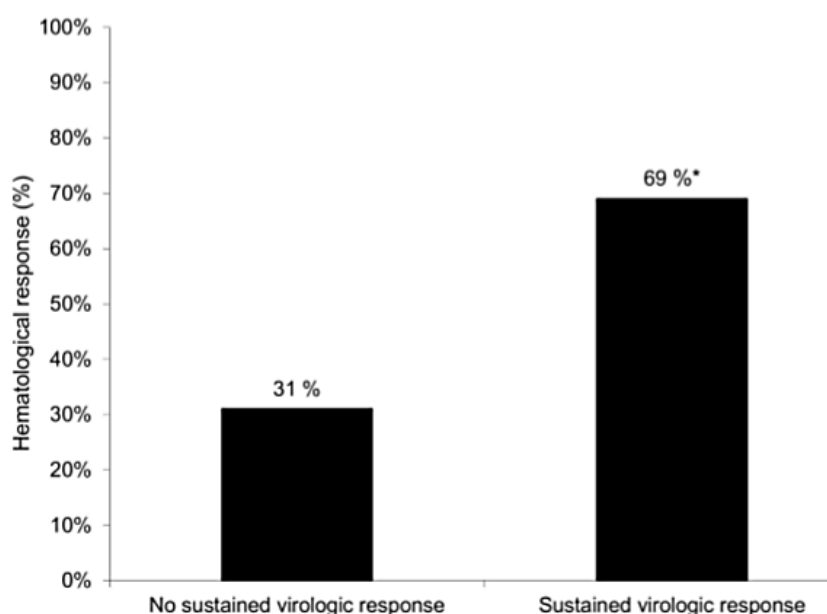


Figura 8. Resposta hematológica em doentes com LNH, após aplicação de regime terapêutico.⁽⁹⁾

Paralelamente, numa segunda fase do estudo, procurou avaliar-se a eficácia da resposta terapêutica, recorrendo unicamente a regime de antivíricos de ação direta de segunda geração (sem recurso a pegIFN- α), nomeadamente, combinação de sofosbuvir e ledispavir (4 doentes), monoterapia de daclatasvir (1 doente), simeprevir (3 doentes) e ribavirina (2 doentes), numa amostra de 10 doentes com infeção vírica crónica e LNH de células B. Os resultados foram promissores, tendo 90% dos doentes alcançado resposta virológica completa, com negatificação da carga vírica à quarta semana de tratamento.⁽⁹⁾

Os antivíricos de ação direta de segunda geração estão a revolucionar o tratamento da infeção por VHC, destacando-se pela elevada eficácia, perfil de segurança e rápido início de ação.^(8,9,11,16) Os mesmos constituem, atualmente, o *gold standard* no tratamento da hepatite C crónica e observações mais recentes apontam uma taxa de erradicação vírica entre os 90-100%, excetuando casos de descompensação do quadro de cirrose.^(11,28)

Neste contexto, diversas meta-análises demonstram uma tendência para resposta hematológica favorável sustentada a antivíricos de ação direta em linfomas de zona marginal (resposta terapêutica até 81%) em comparação com outros subtipos de LNH de células B (resposta terapêutica até 71%), também ao encontro dos resultados de estudos anteriores, em *Michot et al* e *Arcaïni et al*, tendo-se verificado, neste último, uma resposta terapêutica sustentada de 73% em doentes com linfoma de zona marginal e 44% nos restantes subtipos histológicos presentes.^(11,19)

Numa outra perspetiva, se a terapêutica antivírica confere benefícios na regressão de linfomas principalmente de curso indolente, também é verdade que, em linfomas de alto grau, a imunoquimioterapia detém um papel central na abordagem terapêutica,^(7,8,17) tratando-se o linfoma difuso de grandes células B, o subtipo agressivo mais frequente em doentes com hepatite C crónica.⁽⁷⁾ Existem resultados discrepantes em termos da possível toxicidade hepática e hematológica que poderá advir com a utilização concomitante de quimioterapia e pegIFN- α no tratamento de linfomas de alto grau.

De facto, em *Must et al, 2005* observou-se toxicidade hematológica excessiva com a aplicação de regime combinado de quimioterapia R-CHOP e terapêutica antivírica (pegIFN- α e ribavirina) enquanto a aplicação de um esquema sequencial de quimioterapia seguida de um período de 3 meses de terapêutica antivírica de manutenção foi melhor tolerada pelos doentes e permitiu melhores resultados em termos de erradicação vírica.⁽⁷⁾

Pelo contrário, em *Michot et al*, a utilização do mesmo regime terapêutico combinado de quimioterapia e terapêutica antivírica apresentou um bom perfil de segurança e permitiu maior taxa de sobrevivência sem progressão oncogénica.⁽¹⁹⁾

Por sua vez, a utilização de agentes antivíricos de ação direta não determina um aumento da toxicidade inerente. Considerando uma amostra de 20 doentes com diagnóstico de hepatite C crónica e linfoma difuso de grandes células B de alto grau, submetidos a tratamento concomitante de sofosbuvir e ledipasvir com regime de quimioterapia, os quais alcançaram resposta virológica e hematológica completa e, comparando os respetivos resultados com um cohort retrospectivo de 101 doentes com infeção vírica crónica e linfoma difuso de grandes células B apenas submetidos a quimioterapia, verificou-se uma maior taxa de sobrevivência livre de doença nos doentes tratados com recurso simultâneo de agentes antivíricos. A utilização de terapêutica antivírica e quimioterapia demonstrou ser uma opção eficaz e segura, sem efeitos tóxicos significativos.⁽²⁸⁾

No fundo, conclui-se que a abordagem terapêutica de doentes com hepatite C crónica e LNH de células B é complexa, devendo cada caso ser analisado multidisciplinarmente. Tratando-se de linfoma de baixo grau, de curso indolente (cujo subtipo mais frequente é o linfoma de zona marginal) pode começar por se tratar a infeção vírica crónica^(8,10,17) enquanto em casos de linfoma de alto grau (cujo subtipo predominante é o linfoma difuso de grandes células B), pode ser necessária terapêutica oncológica urgente com recurso a imunoquimioterapia e posteriormente, aliar a terapêutica antivírica.^(8,17) É indispensável balançar a própria natureza do VHC, que apresenta um curso indolente e progressivo com a possível atividade e agressividade tumoral. Ainda assim, doentes com hepatite C crónica devem ser submetidos a terapêutica antivírica desde cedo, com o objetivo de obter remissão virológica completa, evitar o desenvolvimento de distúrbios linfoproliferativos ou alcançar uma resposta hematológica sustentada.^(3,9,11,17,18,27)

No caso clínico apresentado do doente B.M.B, cujo genótipo vírico é 4a,c,d IL28 C/T, este é medicado através de esquema combinado de sofosbuvir e ledipasvir, o qual apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade e reduzido risco de interações medicamentosas.⁽¹⁰⁾ A sua eficácia está já comprovada, tendo-se alcançado negatificação da carga vírica, após 12 semanas de tratamento, em 91% dos doentes sem cirrose e 100% dos doentes com quadro cirrótico compensado. No estudo SYNERGY, em particular,

verificou-se uma resposta virológica completa em 95% dos doentes, findas as 12 semanas de terapêutica.⁽¹⁰⁾

Por seu turno, polimorfismos ao nível do gene IL28B determinam variabilidade na resposta à terapêutica antivírica, em especial, a homozigotia para o alelo T (IL28B T/T) está associada a piores *outcomes* terapêuticos, com menor tendência de resposta virológica completa (observada em apenas 5% dos casos).⁽²⁹⁾ Neste caso em particular, o doente é heterozigótico para o gene IL28B, o que não constitui fator de risco acrescido para a malignização hematológica.

Segunda doença maligna primária em doentes com hepatite C crónica e linfoma não-Hodgkin de células B

Ainda no caso clínico descrito, o doente desenvolve um adenocarcinoma pulmonar com posterior metastização cerebral. Como tal, coloca-se a questão de para esta segunda neoplasia maligna poder ter contribuído, a infeção pelo VHC ou o LNH de células B.

Por um lado, o VHC é um vírus oncogénico, associado a um risco acrescido de desenvolvimento tumoral, nomeadamente de carcinoma hepático primário e LNH de células B.^(3,6,21,30) Diversos estudos estão a ser conduzidos no potencial papel oncogénico extrahepático do VHC^(3,6,21,30) e, apesar da evidência científica ser ainda reduzida, postula-se um possível papel na etiopatogenia do cancro do pulmão.^(3,30,31)

Neste sentido, dois estudos levados a cabo na Turquia e Itália, respetivamente, insinuam uma possível associação entre a infeção pelo VHC e o cancro do pulmão. No primeiro, *Uzun K et al* detetou a existência de anticorpos anti-VHC com maior incidência em doentes com antecedentes de cancro do pulmão face a doentes com doença benigna pulmonar e doentes saudáveis, sem patologia aparente.^(30,32) O último, desenvolvido por *Malaguarnera et al*, constatou um aumento da prevalência de anticorpos anti-VHC na ordem dos 36%, em doentes com cancro do pulmão comparativamente aos 10% de prevalência verificados no grupo de controlo. Também análises cohort subsequentes (*Xiangdond et al, 2017; Allison et al, 2015; Swart et al, 2012*) demonstraram a existência de uma associação entre o VHC e o aumento da incidência de cancro do pulmão.^(21,30,32) Ainda assim, existem resultados contraditórios e diversas observações paralelas não encontraram associação entre os mesmos dois eventos (*Omland LH et al, 2010*).^(30,32)

Por seu turno, existe igualmente um risco aumentado comprovado até 37%⁽³³⁾ de se desenvolver uma segunda neoplasia maligna primária em doentes com LNH.^(34–36)

Um estudo retrospectivo de *Chien et al* que acompanhou doentes diagnosticados com LNH de células B em Taiwan, entre 1997 e 2010, vem agora demonstrar que estes doentes têm um risco acrescido, 1.5 vezes superior, de desenvolver uma segunda doença maligna primária no primeiro ano de seguimento médico, constatando-se uma maior prevalência de doença hematológica, em particular, de leucemia e, em termos de tumores sólidos, maior risco de desenvolver tumor ósseo. Também após 1 ano de *follow up*, o risco manteve-se aumentado mas com maior incidência maligna de carcinoma hepático e das vias biliares, carcinoma do pulmão e do mediastino e cancro colorretal.⁽³⁴⁾

Já, *Sacchi et al*, acompanhou 563 doentes com diagnóstico de LNH indolente, durante um período de *follow up* médio de 16 anos, tendo-se observado um risco aumentado de segunda neoplasia maligna (incidência cumulativa de 10.5% aos 12 anos de *follow up*) com maior prevalência de doença hematológica, nomeadamente, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda.⁽³⁶⁾

O risco de desenvolver segunda neoplasia maligna primária, em doentes com diagnóstico de LNH de células B, aparenta manter-se aumentado a longo prazo, subsistindo mesmo após um *follow up* de 10 anos.^(34,36) É necessário considerar a toxicidade tardia que pode advir de certos regimes terapêuticos⁽³⁷⁾ e assegurar a vigilância apertada, a longo termo, de doentes com antecedentes de malignização hematológica.^(34,36)

Conclui-se que a evidência epidemiológica, em termos de uma correlação causal entre o VHC ou o LNH de células B e o cancro do pulmão, é ainda limitada e não permite retirar, com segurança, ilações conclusivas, tornando-se necessária investigação adicional.^(30,32)

Conclusão

O VHC começa a ser reconhecido como fator etiopatogénico no desenvolvimento de LNH de células B,⁽³⁾ encontrando-se, na base desta associação causal, a estimulação crónica do sistema imunitário por ação patogénica vírica, incrementando o risco de transformação maligna.⁽¹¹⁻¹³⁾ De facto, esta associação sustenta-se na evidência de regressão do LNH com o alcançar de uma resposta virológica completa^(1,11,13,18,27) e, de recidiva maligna aquando do aumento da carga vírica, reforçando a existência de relação direta entre a replicação do VHC e a atividade linfoproliferativa^(1,11,13,15,18)

Neste sentido, a erradicação vírica pode beneficiar a regressão hematológica ou mesmo conduzir à cura, em estadios iniciais da doença maligna, ao cessar o estado de proliferação crónica linfocitária.^(7,11,18) Como tal, doentes com hepatite C crónica devem ser submetidos a terapêutica antivírica precocemente, com o objetivo de obter remissão vírica completa e eventualmente, uma resposta hematológica completa e sustentada.^(3,17,18) Recomenda-se igualmente o rastreio serológico do VHC em todos os doentes com malignização hematológica, em especial, LNH de células B, como medida preventiva e de orientação terapêutica.^(3,16,18)

O tratamento da infeção por VHC e LNH de células B é complexo e deve ser sempre abordado em reunião multidisciplinar, de modo a se poder construir uma linha de ação fundamentada, completa e individualizada ao contexto clínico do doente.^(17,18) Torna-se agora essencial que se prossiga a investigação no sentido de esclarecer a relação causal da infeção pelo VHC com o desenvolvimento de LNH de células B e o papel da terapêutica antivírica na regressão do doença maligna hematológica.^(13,15)

Agradecimentos

Quero deixar um especial agradecimento à minha orientadora, Prof^a Doutora Fátima Serejo, pela sua preciosa ajuda na conceção deste trabalho final de mestrado integrado.

Bibliografia

1. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol*. 2013;59(1):169–77.
2. El-Kamary SS, Jhaveri R, Shardell MD. All-cause, liver-related, and non-liver-related mortality among hcv-infected individuals in the general US population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):150–7.
3. Medical C, Accreditation E, Nursing C, Accreditation E. The Oncologic Burden of Hepatitis C Virus Infection : A Clinical Perspective. 2017;67(5):411–31.
4. Kumar P, Clark M. Hepatite C. In: *Clinical Medicine*. 8th ed. Saunders; 2012. p. 322–5.
5. Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;
6. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, De Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12896–953.
7. Vannata B, Arcaini L, Zucca E. Hepatitis C virus-associated B-cell non-Hodgkin's lymphomas: what do we know? *Ther Adv Hematol*. 2016;7(2):94–107.
8. Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Clinical Features and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(2):134–9.
9. Alric L, Besson C, Lapidus N, Jeannel J, Michot JM, Cacoub P, et al. Antiviral treatment of HCV-infected patients with B-cell non-hodgkin lymphoma: ANRS HC-13 lympho-C study. *PLoS One*. 2016;11(10):1–16.
10. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511.
11. Pozzato G, Mazzaro C, Gattei V. Hepatitis C Virus–Associated Non-Hodgkin Lymphomas: Biology, Epidemiology, and Treatment. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):499–515.
12. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood*. 2016;128(21):2527–32.
13. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006;107(8):3034–44.
14. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: A multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):468–73.
15. Armand M, Besson C, Hermine O, Davi F. Hepatitis C virus – Associated marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1–2):41–9.
16. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Zorat F, Moratelli G, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy

- options. *World J Hepatol.* 2016;8(2):107–16.
17. Mihăilă RG. Hepatitis C virus - Associated B cell non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6214–23.
 18. Nunes J, Tato Marinho R, Raposo J, Velosa J. Influência da replicação do vírus da hepatite C: Em linfoma esplênico de células vilosas. *Acta Med Port.* 2010;23(5):941–4.
 19. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol.* 2015;90(3):197–203.
 20. De Re V, De Zorzi M, Caggiari L, Lauletta G, Tornesello ML, Fognani E, et al. HCV-related liver and lymphoproliferative diseases: association with polymorphisms of IL28B and TLR2. *Oncotarget.* 2016;7(25):37487–97.
 21. Liu X, Chen Y, Wang Y, Dong X, Wang J, Tang J, et al. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden. *Cancer Med.* 2017;6(5):1135–40.
 22. Xiong W, Lv R, Li H, Li Z, Wang H, Liu W, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viral infections in various subtypes of B-cell non-Hodgkin lymphoma: confirmation of the association with splenic marginal zone lymphoma. *Blood Cancer J.* 2017;7(3):e548.
 23. Du MQ. Pathogenesis of splenic marginal zone lymphoma. *Pathogenesis.* 2015;2(4):11–20.
 24. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. Esmo consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013;24(4):857–77.
 25. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Neoplasias de Células Linfóides. In: *Medicina Interna De Harrison*, volume 1. 18th ed. artmed; 2013. p. 919–36.
 26. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic marginal zone lymphoma: A prognostic model for clinical use. *Blood.* 2006;107(12):4643–9.
 27. Harry A. T, George B. M. How I treat hepatitis C virus infection in patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2016;128(11):1449–57.
 28. La Mura V, De Renzo A, Perna F, D'Agostino D, Masarone M, Romano M, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol.* 2009;50(2):438.
 29. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Hepatite Viral Aguda e Crónica. In: *Medicina Interna De Harrison*, volume 1. 18th ed. artmed; 2013. p. 2537–89.
 30. Qadwai S, Rehman T, Barsa J, Solangi Z, Lebovics E. Hepatitis C Virus and Nonliver Solid Cancers: Is There an Association between HCV and Cancers of the Pancreas, Thyroid, Kidney, Oral Cavity, Breast, Lung, and Gastrointestinal Tract? *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017(1).
 31. Karmakar S, Verma S, Prasad R, Husain N. Lung cancer and Hepatitis C virus. *South Asian J Cancer.* 2013;2(2):86.

32. Qadwai S, Solangi Z, Rehman T. Hepatitis C and Lung Cancer: A Review. *Chest*. 2016;150(4):704A.
33. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British cohort study. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1568–74.
34. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, Hu YW, Ku FC, et al. Development of second primary malignancy in patients with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):1995–2004.
35. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, Bari A, Federico M, Sacchi S. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1845–58.
36. Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, Marcheselli R, Pozzi S, Luminari S, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: A 16-year follow-up study. *Haematologica*. 2008;93(3):398–404.
37. Marc A, Nicolas M, Xavier L, Anne S, Pauline B, Michel Henry-Amar H-A, et al. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222–8.